



異核化によるマルチモーダルな発光機能を志向した クラスター型希土類錯体の創製

| | |
|--------|---|
| 著者 | 唐島田 龍之介 |
| 学位授与機関 | Tohoku University |
| 学位授与番号 | 11301甲第17104号 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/64068 |

博士学位論文の要約

論文題目 異核化によるマルチモード
ルな発光機能を志向したク
ラスタ型希土類錯体の創
製

提 出 者 東北大学大学院環境科学研究科

環境化学・生態学 コース

学籍番号 B3GD1002

氏 名 唐島田 龍之介

【第1章序章】バイオイメージングによって、分子の生体内挙動を明らかにすることや病変部位を可視化することは、生体の理解および医療の発展において重要である。発光プローブの中でも希土類元素のランタニドとアンテナ配位子を組み合わせたランタニド錯体はエネルギー移動発光を示し、長寿命発光・鋭い発光帯・大きなストークスシフトを持つといった有機蛍光物質にはない特徴を有する。そのため、時間分解測光による高感度化や近赤外発光を用いることによって生体透過性を高めるといった利点を有する。近年、多核ランタニド錯体の異核化によって生じるランタニド間相互作用、f-f communication を利用することで発光性ランタニド錯体の発光機能を高機能化することが注目されている。例えば、長波長の励起光を短波長の発光に変換するアップコンバージョンの場合、生体透過性の高い近赤外光で励起して可視光の発光を観測することや、1光子の励起で2光子の発光を得られるダウンコンバージョンの場合、100%を超える量子効率による検出感度の向上など、発光プローブとしての機能向上が期待できる。今回、多核ランタニド錯体の中でも錯体内で中心ランタニド同士が近接したコアを持つクラスター型ランタニド錯体を用いることを着想した。単純に複数の配位部位を共有結合的に連結した配位子を用いた多核ランタニド錯体と比較し、クラスター型ランタニド錯体ではランタニド間距離が短いことで f-f communication であるランタニド間のエネルギー移動効率の向上が期待できる。本研究では、クラスター型ランタニド錯体の配位子としてチアカリックス[4]アレーン-*p*-テトラスルホン酸(TCAS)と三脚型シッフ塩基に着目し、異核化による f-f communication の発現によるマルチモーダル化を目指した。

【第2章 TCAS を基盤とした異核 Ln-TCAS 錯体の創製】

TCAS はランタニドイオン(Ln)と自己組織的にサンドイッチ型錯体(Ln₃TCAS₂)を形成する(Fig. 1)¹⁾。3つの中心 Ln は 3.75, 4.57 Å と非常に近接しており、異核化による f-f communication の発現が期待できる。Tb と Yb の混合水溶液中に TCAS を加えて異核 Ln-TCAS 錯体の形成を試みた。エレクトロスプレーイオン化(ESI)質量分析により、Tb_{3-x}Yb_xTCAS₂ (x=0-3)の4つの化学種が観測され、異核 Ln-TCAS 錯体の形成が明らかとなった。Tb 発光(549 nm)については Tb-Yb-TCAS 三元系が Tb-TCAS 二元系の約 0.36 倍に減少し、Yb 発光(980 nm)については Tb-Yb-TCAS 系が Yb-TCAS 系の約 1.6 倍に上昇した。また Tb 発光(549 nm)の減衰曲線から、Tb-TCAS 二元系では1成分($\tau_1 = 1.10$ ms)のみ、

Tb-Yb-TCAS 三元系では2成分($\tau_1 = 1.10$ ms, $\tau_2 = 0.60$ ms)確認されたことから、 τ_1 は Tb₃TCAS₂ 錯体、 τ_2 は異核 Ln-TCAS 錯体(Tb_{3-x}Yb_xTCAS₂, x=1, 2)に帰属した。Tb 発光の減少と Yb 発光の増強および Tb 発光寿命の減少から、異核 Ln-TCAS 錯体

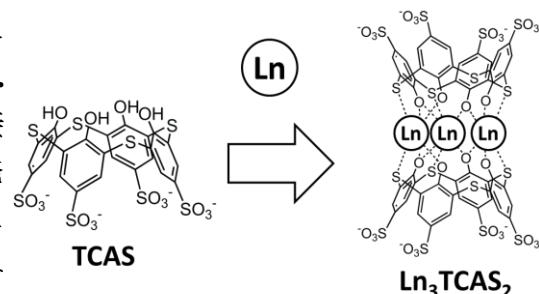


Fig. 1 Structure of TCAS and Ln₃TCAS₂.

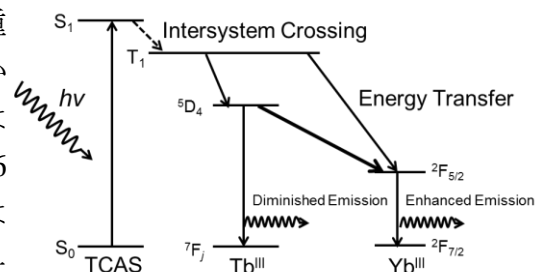


Fig. 2 Energy diagram of Tb-Yb-TCAS ternary system.

($\text{Tb}_{3-x}\text{Yb}_x\text{TCAS}_2$, $x = 1, 2$)において $\text{Tb}^{\text{III}} \rightarrow \text{Yb}^{\text{III}}$ エネルギー移動が示唆された(**Fig. 2**). 以上より, 配位子 TCAS が異核ランタニド錯体の配位として適していることおよび形成した異核 Ln-TCAS 錯体が f-f communication を有することを明らかにした²⁾.

【第 3 章 キャピラリー電気泳動を利用した同核および異核 Ln-TCAS 錯体の精密分離】ESI 質量分析ではイオン化効率および同位体分布によつて各錯体のピーク強度から正確な濃度を見積もれない. その

$$\mu_e = \mu_{\text{HA}} + \frac{\mu_{\text{A}^-} - \mu_{\text{HA}}}{1 + \frac{[\text{H}^+]}{K_a}} \quad (1)$$

ため, $\text{Ln}_{3-x}\text{Ln}'_x\text{TCAS}_2$ ($x = 0-3$)の混合物の各錯体の濃度を正確

に把握するための新たな分析手法の確立を試みた.

Ln_3TCAS_2 錯体が配位水分子を持つことに着目すると, 中心ランタニドのルイス酸性の違い

Table 1 Values of $\text{p}K_a$, μ_{HA} , and μ_{A^-} for Ln_3TCAS_2 ($n = 3$).

| | $\text{p}K_a$ | $\mu_{\text{HA}} / \times 10^{-4} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ | $\mu_{\text{A}^-} / \times 10^{-4} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ |
|----------------------------|-----------------|---|--|
| Nd_3TCAS_2 | 8.27 ± 0.04 | -4.93 ± 0.01 | -4.49 ± 0.01 |
| Tb_3TCAS_2 | 8.35 ± 0.02 | -4.97 ± 0.01 | -4.52 ± 0.00 |
| Yb_3TCAS_2 | 8.39 ± 0.01 | -5.00 ± 0.00 | -4.54 ± 0.01 |

が配位水分子の $\text{p}K_a$ に差異をもたらし, pH 条件によって異核複核錯体の全電荷が異なる可能性がある. そこで溶質の電荷/サイズ比に基づく分離法であるキャピラリー電気泳動法(CE)による分離を検討した. まず式(1)によって $\text{p}K_a$, μ_{HA} , μ_{A^-} を算出したところ(**Table 1**), μ_{HA} , μ_{A^-} は Nd から Yb になるにつれて負に大きくなった. また, $\text{p}K_a$ は Nd から Yb になるにつれて大きくなり, 各錯体で $\text{p}K_a$ に差異が生じた. しかしながら, Tb_3TCAS_2 錯体と Yb_3TCAS_2 錯体の分離には成功したが Tb-Yb-TCAS 三元系での同核および異核錯体の分離はできなかった. 次に相互作用試薬としてポリエチレングリコール(PEG)を緩衝溶液に添加したところ, Tb-Yb-TCAS 三元系のピークは 6 本に分裂した(**Fig. 3**). これは, Ln_3TCAS_2 錯体中の配位水分子とスルホ基が溶媒の水分子を介して PEG と水素結合相互作用し, その強度が各錯体で異なるためだと考えられる. 以上より, PEG を添加した CE によって異核 Ln-TCAS 錯体の分離分析が可能であることを明らかにした.

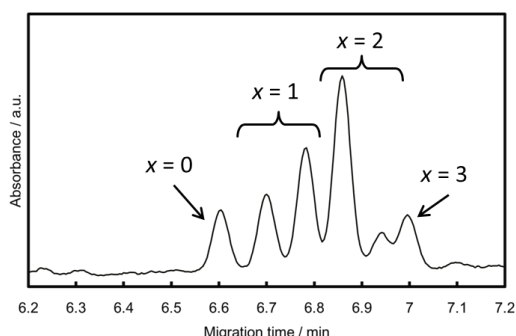


Fig. 3 Electropherogram of Tb-Yb-TCAS ternary system.

Sample: $[\text{Tb}] = [\text{Yb}] = 30 \mu\text{M}$, $[\text{TCAS}] = 40 \mu\text{M}$,
Electrophoresis: $[\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7] = 20 \mu\text{M}$, 1.0 w/v
PEG#20000, $L = 50 \text{ cm}$, $l = 37.8 \text{ cm}$, $\text{id} = 50 \mu\text{m}$, 20
kV, $\lambda = 252 \text{ nm}$.

【第 4 章 疎水性カチオンの添加による Ln-TCAS 錯体の自己組織化制御】Ln と TCAS の自己組織化が, ① $\text{Ln} + \text{TCAS} \rightarrow \text{Ln}_1\text{TCAS}_1$, ② $2 \text{Ln}_1\text{TCAS}_1 \rightarrow \text{Ln}_2\text{TCAS}_2$, ③ $\text{Ln}_2\text{TCAS}_2 + \text{Ln} \rightarrow \text{Ln}_3\text{TCAS}_2$ の 3 ステップで進行しているとする報告¹⁾を基に異核錯体を選択的に合成するため, Ln_1TCAS_1 錯体の単離を試みた. pH 7.4 で反応させた場合, 混合 1 時間後では Tb_1TCAS_1 錯体および Tb_3TCAS_2 錯体に相当するピークが観測され, 1 日経つと Tb_1TCAS_1 錯体のピークは消失して Tb_3TCAS_2 錯体のピークが上昇した. 同様の条件で臭化テトラブチルアンモニウム(TBABr)を添加した場合, 1 日後のクロマトグラムにおいても Tb_1TCAS_1 錯体のピークが確認された(**Fig. 4**). つまり, TBABr の添加によって自己組織化のステップを遅くすることが可能であった. カチオンの疎水性に着目し, 臭化テトラメチルアンモニウム, 臭化テトラエチルアンモニウム, 臭化テ

ラプロピルアンモニウム, および臭化ナトリウム(TMABr, TEABr, TPABr, NaBr)の4種類を加えて一日後に Tb_3TCAS_2 錯体のピーク高さに対する Tb_1TCAS_1 錯体のピーク高さを比較すると, カチオンの疎水性が高いほど相対的に Tb_1TCAS_1 錯体が多く, カチオンの疎水性が自己組織化の速度に影響していることがわかった

(Fig. 5). TCAS は疎水性空孔を持つため, 包接によって自己組織化に影響していると考え, TCAS とアルキルアンモニウムカチオン(R_4N^+)との包接体の組成比および会合定数 K_{assoc} を NMR 測定によって調査した. TCAS と R_4N^+ は 1:1 で会合することが明らかとなった一方, K_{assoc} は TEA^+ が最大の値を示し, HPLC で観測された結果と異なった. R_4N^+ は②のステップの自己組織化速度の影響を与えているため, Ln_1TCAS_1 錯体と R_4N^+ の相互作用をさらに精査する必要がある. 以上より, 疎水性カチオンの添加によって TCAS と Ln の自己組織化を制御し, Ln_1TCAS_1 錯体の存在量を増やすことに成功した. 分取 LC を用いて分取した後, 異種 Ln' と混合して単一の異核錯体を選択的に合成する足掛かりとなった.

【第5章 三脚型シッフ塩基-Ln 錯体における三脚アミンの差炭素鎖伸長による配位構造の変化と発光特性】 Ln 塩, トリス(3-アミノプロピル)アミン(trpn), 5-メチルサリチルアルデヒド(5-MeSal)を原料とするワンポット合成で新規シッフ塩基配位子 L^{trpn} を配位子とした Ln 錯体の合成を試みた. 従来のトリス(2-アミノエチル)アミン(tren)を用いた配位子 L^{tren} と比較して, 三脚アミンの炭素鎖伸長により配位サイトが拡張し, 複核化することを意図した. 現在, まだ複核錯体は見出していないが単核錯体(LnL^{trpn})を得ることができた. X 線結晶構造解析により, LnL^{trpn} は, N_4O_3 配位構造をとることがわかった (Fig. 6). また, 中心 Tb イオン周りの擬らせん型構造を三脚アミンに tren を用いた系(TbL^{tren})と比較すると, ねじれ角 (C1-N4-Tb-O1) が, TbL^{tren} の 38.84° から TbL^{trpn} で 108.61° と大きくなり, 三脚アミンの炭素鎖伸長による構造変化が確認された. さらに Tb 発光について比較すると, TbL^{trpn} は尖鋭な Tb 発光を与えるのに対し, TbL^{tren} の場合は配位子発光に重なっており (Fig. 7), Ln 発光に関して有利な配位構造をとることが示唆された.

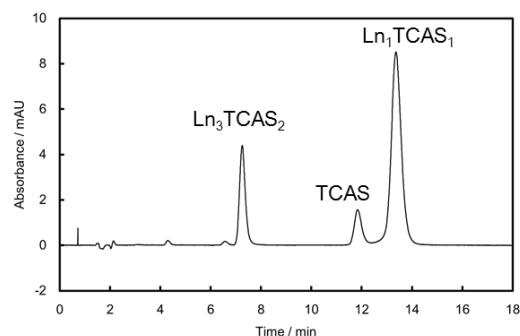


Fig. 4 Chromatogram of Tb-TCAS binary system. Sample; $[\text{Tb}] = 20 \mu\text{M}$, $[\text{TCAS}] = 20 \mu\text{M}$, HPLC conditions; $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN} = 55:45$, HEPES: 10 mmol/kg, TBABr: 30 mmol/kg, 1 mL/min, $\lambda = 252 \text{ nm}$, Mightysil RP-18GPII 150-4.6.

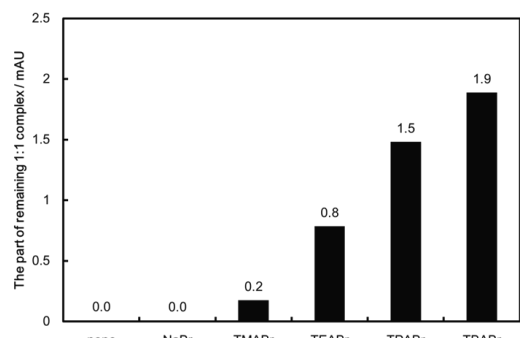


Fig. 5 Relative peak height of Tb_1TCAS_1 .

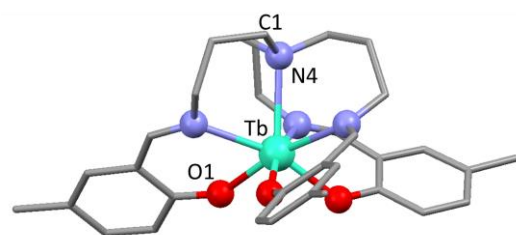


Fig. 6 Structure of TbL^{trpn} .

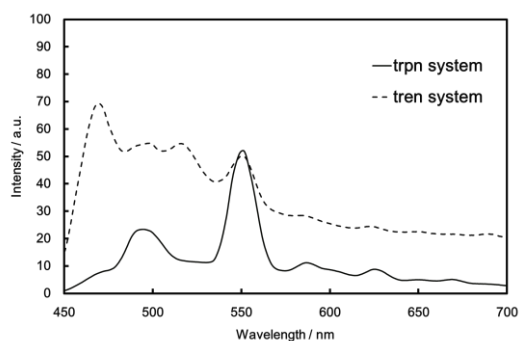


Fig. 7 Emission spectra of TbL^{trpn} and TbL^{tren} . $\lambda_{\text{ex}} = 400 \text{ nm}$, solid state.

【第 6 章 総括】本研究ではクラスター型ランタニド錯体に着目し，f-f communication を実現する異核ランタニド錯体の創製を試みた．配位子に TCAS を用いた系では，Tb と Yb を用いて，異核ランタニド錯体の生成および f-f communication の発現を見出した．CE による同核および異核ランタニド錯体の分析方法および選択的合成のための TCAS と Ln の自己組織化制御に成功した．また，配位子に L^{upn} を用いた系では，異核錯体の生成までは達成しなかったが， TbL^{upn} と TbL^{ren} の比較において配位子骨格の変化による配位構造の変化が Ln 発光機能の向上につながる結果が見出された．